

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2003.03.07	(73) Titular(es): NOVARTIS AG LICHTSTRASSE 35 4056 BASEL NOVARTIS PHARMA GMBH THE UNIVERSITY OF NEWCASTLE UPON TYNE	CH AT GB
(30) Prioridade(s): 2002.03.08 US 362738 P		
(43) Data de publicação do pedido: 2004.12.15		
(45) Data e BPI da concessão: 2007.10.10 009/2008	(72) Inventor(es): JOHN DAVID ROTHERMEL JUDITH ROSE ANDERSON PAUL M.J. MC SHEEHY ALAN BODDY	US US DE GB
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA	PT

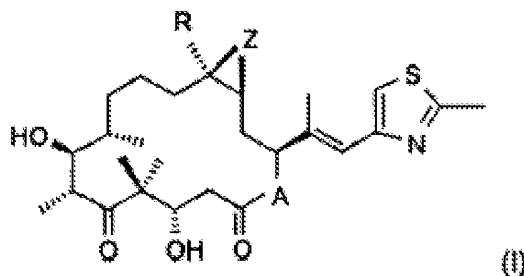
(54) Epígrafe: **COMBINAÇÕES COMPREENDENDO UM DERIVADO DE EPOTILONA E UMA IMIDAZOTETRAZINONA**

(57) Resumo:

RESUMO

"COMBINAÇÕES COMPREENDENDO UM DERIVADO DE EPOTILONA E UMA
IMIDAZOTETRAZINONA"

A invenção relaciona-se com uma combinação farmacêutica que compreende (a) um agente alquilante e (b) um derivado epotilona de fórmula (I), em que A representa O ou NR_N, em que R_N é hidrogénio ou alquilo inferior, R é hidrogénio ou alquilo inferior, e Z é O ou uma ligação. A referida combinação pode ser útil para o tratamento de uma doença proliferativa, especialmente de uma doença tumoral.



DESCRIÇÃO**"COMBINAÇÕES COMPREENDENDO UM DERIVADO DE EPOTILONA E UMA
IMIDAZOTETRAZINONA"**

A invenção relaciona-se com uma combinação farmacêutica inovadora, que compreende (a) uma imidazo-tetrazinona e (b) um derivado epotilona de fórmula I e, opcionalmente, pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável para utilização simultânea, separada ou sequencial, em particular para o tratamento de uma doença proliferativa, especialmente uma doença tumoral; uma composição farmacêutica compreendendo tal combinação; a utilização de tal combinação para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa; e uma embalagem comercial do produto, compreendendo tal combinação, como preparação combinada para utilização simultânea, separada ou sequencial.

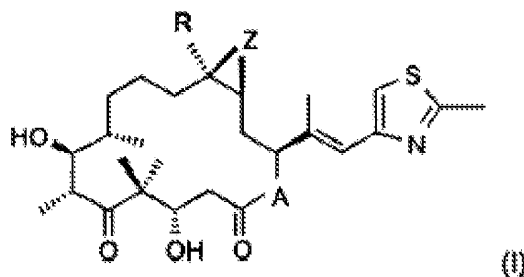
O efeito estabilizador dos microtúbulos pelas epotilonas, foi descrito pela primeira vez por Bollag *et al.*, Cancer Research, 1995, 55, 2325-33. A WO 99/43320 descreve um calendário de tratamento adequado, compreendendo o doseamento de epotilona a tumores de diversos tipos, especialmente a tumores resistentes ao tratamento por outros quimioterapêuticos, em particular resistentes ao tratamento por taxanos, como o TAXOL™. A estramustina, um

conjugado de estradiol e mostarda azotada, exerce efeitos anti-tumorais por ligação a β -tubulina e proteínas associadas ao microtúbulo (Scholz et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1998, 17, 342a).

A US 6 262 094 revela epotilonas C-21 modificadas, em conjugação com agentes citotóxicos anticancerígenos.

Surpreendentemente, verificou-se que os efeitos anti-proliferativos sobre tumores, de uma combinação que inclui uma imidazotetrazinona e uma epotilona, é superior ao efeito máximo que pode ser conseguido com qualquer um dos tipos de ingrediente isolado.

A presente invenção refere-se a uma combinação, tal como uma preparação combinada, ou uma composição farmacêutica, que compreende (a) um agente alquilante e (b) um derivado epotilona de fórmula I



em que A representa O ou NR_N , em que R_N é hidrogénio ou alquilo inferior, R é hidrogénio ou alquilo inferior e Z é

O ou uma ligação, em que os ingredientes activos (a) e (b) estão presentes, em cada caso, como forma livre ou sob a forma de uma sal farmacêuticamente aceitável, e, opcionalmente, pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, para utilização simultânea, separada ou sequencial, em particular para o tratamento de uma doença proliferativa, especialmente uma doença tumoral.

A menos que indicado de outro modo, no presente texto, os radicais orgânicos e compostos designados como "inferior", não contêm mais do que 7, preferencialmente não mais do que 4, átomos de carbono.

O termo "preparação combinada", tal como aqui utilizado, define, em especial, um "conjunto de partes", no sentido que os componentes (a) e (b) da composição, como definidos acima, podem ser doseados independentemente um do outro, ou por utilização de combinações diferentes fixas de componentes (a) e (b) da composição, *i.e.*, simultaneamente ou em ocasiões diferentes. As partes do conjunto de partes podem então, *e.g.*, ser administradas em simultâneo ou cronologicamente desfasadas, quer dizer, em diferentes ocasiões temporais e com intervalos de tempo iguais ou diferentes para qualquer parte do conjunto de partes. Os intervalos temporais são, muito preferencialmente, escolhidos de modo que o efeito no tratamento da doença, com a utilização combinada das partes, seja superior ao efeito que seria obtido pela utilização de apenas um dos componentes (a) ou (b) da combinação. A relação entre as

quantidades totais do componente (a) da composição e do componente (b) da composição a ser administrado na preparação combinada pode variar, e.g., de modo a satisfazer as necessidades de uma sub-população de pacientes a ser tratada ou as necessidades de um único paciente com necessidades diferentes, que podem ser devidas a idade, sexo, peso corporal, etc. Preferencialmente, existe pelo menos um efeito benéfico, e.g., uma melhoria mútua do efeito da combinação dos componentes (a) e (b) da composição, em particular um sinergismo, e.g., um efeito mais do que aditivo, efeitos adicionais vantajosos, menos efeitos laterais, um efeito terapêutico combinado com uma dosagem não eficaz com um ou ambos os componentes (a) ou (b) da combinação e, muito preferencialmente, um forte sinergismo dos componentes (a) e (b) da composição.

O termo "tratamento" compreende a administração dos componentes da combinação a um animal de sangue quente necessitando de tal tratamento, com o objectivo de se obter um efeito no atraso de progressão de uma doença.

O termo "atraso na progressão", tal como aqui utilizado, significa que o crescimento do tumor ou, generalizando, a progressão da doença é, pelo menos, abrandada ou impedida pelo tratamento, e que os pacientes exibem taxas de sobrevivência mais elevadas do que pacientes que não foram tratados, ou estão a ser tratados com monoterapia

O termo "doença proliferativa" inclui, mas não se restringe a, tumores e psoríase.

O termo "doença tumoral" significa qualquer distúrbio proliferativo neoplásico, e.g., doenças de tumor sólido ou doenças de tumor líquido.

O termo "doença de tumor sólido" significa especialmente, cancro do ovário, cancro do cólon e da generalidade do tracto gastrointestinal, cancro do cérvix, cancro do pulmão, e.g., cancro de células pequenas do pulmão e outros cancros do pulmão, cancro da cabeça e pescoço, cancro da bexiga, cancro da próstata e sarcoma de Kaposi. As combinações aqui reveladas também são úteis para o tratamento de leucemia.

"Imidazotetrazinonas" inclui, mas não se limita a, temozolomide e mitozolomide.

A estrutura dos agentes activos citados, pode ser obtida a partir da edição recente do compêndio de referência "The Merck Index" ou a partir de bases de dados, e.g., Patents International (e.g., IMS World Publications). O seu conteúdo correspondente está aqui incorporado por referência. Qualquer técnico da matéria é capaz, com base nestas referências, de manufacturar e testar as indicações e propriedades farmacêuticas, em modelos padrão de teste, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Os derivados de epotilona de fórmula I, em que A representa O ou NR_N, em que R_N é hidrogénio ou alquilo inferior, R é hidrogénio ou alquilo inferior e Z é O ou uma ligação, e métodos para a preparação de tais derivados de epotilona são em particular, genericamente e especificamente revelados nas patentes e pedidos de patente WO 93/10121, US 6 194 181, WO 98/25929, WO 98/09949, WO 99/22461 e WO 00/31247. Estão igualmente incluídos os estereoisómeros correspondentes, assim como as correspondentes modificações cristalinas, e.g., solvatos e polimorfos, que são aí revelados. Os derivados de fórmula I de epotilona, especialmente a epotilona B, pode ser administrada como parte das composições farmacêuticas que são reveladas na WO 99/39694.

Um composto de fórmula I em que A representa O, R é hidrogénio e Z é O, é conhecido como epotilona A; um composto de fórmula I em que A representa O, R é metilo e Z é O, é conhecido como epotilona B; um composto de fórmula I em que A representa O, R é hidrogénio e Z é uma ligação, é conhecido como epotilona C; um composto de fórmula I em que A representa O, R é metilo e Z é uma ligação, é conhecido como epotilona D;

A transformação de epotilona B na lactama correspondente, é revelada no Esquema 21 (página 31, 32) e no Exemplo 3 do WO 99/02514 (páginas 48-50). A transformação de um composto de fórmula I, que seja diferente da epotilona B, na lactama correspondente, pode ser efectuada

de forma análoga. Os correspondentes derivados de epotilona de fórmula I, em que R_N é alquilo inferior, podem ser preparados por métodos conhecidos na arte, tal como por reacção de alquilação redutora, partindo do derivado de epotilona em que R_N é hidrogénio.

O termo "temozolomida" significa um composto como descrito na US 5 260 291. A síntese de temozolomida é bem conhecida, e.g., Wang *et al.*, J. Org. Chem., 1997, 62, 7288-7294. A temozolomida é disponibilizada comercialmente, e.g., sob as designações comerciais TEMODALTM, TEMODARTM ou TEMOXOLTM e pode ser administrada, e.g., como descrito na US 5 942 247 ou de acordo com a informação inserida na embalagem.

Os compostos utilizados como componentes (a) e (b) da combinação aqui revelada, podem ser preparados e administrados como descrito nos documentos citados, respectivamente.

Deverá entender-se que as referências aos componentes (a) e (b) da combinação, pretende também incluir os sais farmaceuticamente aceitáveis. Se esses componentes (a) e (b) da combinação possuem, por exemplo, pelo menos um centro básico, podem formar sais de adição de ácido, e.g., succinatos. Também podem ser formados os correspondentes sais de adição de ácido possuindo, se desejado, um centro básico adicional presente. Possuindo os componentes (a) e (b) da combinação, um grupo ácido (por

exemplo, COOH), também podem formar sais com bases. os componentes (a) ou (b) da combinação, ou um seu sal farmacologicamente aceitável seu derivado, também podem ser utilizados na forma de hidrato ou incluir outros solventes utilizados para cristalização.

Uma combinação que compreenda (a) uma imidazotetrazinona e (b) um derivado de epotilona de fórmula I, em cujo composto A represente O ou NR_N, em que R_N é hidrogénio ou alquilo inferior, R seja hidrogénio ou alquilo inferior e Z seja O ou uma ligação, e em que os ingredientes activos estejam presentes, em qualquer um dos casos, na forma livre ou na forma de um sal farmacologicamente aceitável e, opcionalmente, pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável, será referido, daqui em diante como COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO.

As COMBINAÇÕES DA INVENÇÃO inibem o crescimento de tumores sólidos, mas também de tumores líquidos. Adicionalmente, as COMBINAÇÕES DA INVENÇÃO exibem efeitos benéficos no tratamento de doenças associadas com a desregulação da angiogénese. Numa realização preferida da invenção, a doença proliferativa a ser tratada com uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO é cancro da próstata, especialmente em pacientes que foram anteriormente submetidos a orquiectomia bilateral ou com agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante, com evidências de falha do tratamento.

O mais surpreendente é a verificação experimental que a administração *in vivo* de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, em comparação com a monoterapia, aplicando apenas um dos ingredientes farmacêuticamente activos utilizados na COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, resulta não apenas num efeito mais benéfico, especialmente sinérgico, *e.g.*, efeito anti-proliferativo, *e.g.*, em relação ao atraso de progressão de uma doença proliferativa ou em relação a uma alteração do volume do tumor, mas também em outros efeitos benéficos surpreendentes, *e.g.*, menos efeitos laterais e diminuição da mortalidade e morbidade. Adicionalmente, dependendo do tipo de tumor e da combinação particular utilizada, pode obter-se uma diminuição do volume do tumor quando se utiliza uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, em casos em que não se conseguiu, com monoterapia, uma diminuição de volume do tumor. As COMBINAÇÕES DA INVENÇÃO também são adequadas para prevenir o alastramento metastático dos tumores e o crescimento ou desenvolvimento de micro metástases.

Um benefício adicional consiste em que podem ser utilizadas doses inferiores dos ingredientes activos da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, por exemplo, as doses necessárias são frequentemente não apenas mais pequenas, mas são também aplicadas menos frequentemente, ou podem ser utilizadas de modo a diminuir, a incidência de efeitos laterais como, *e.g.*, diarreia ou náusea observadas com um dos componentes isolado da combinação, o que está em concordância com os desejos e necessidades do paciente a ser tratado.

Pode demonstrar-se, estabelecendo modelos de teste, que uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO resulta nos efeitos benéficos aqui acima descritos. Qualquer técnico da matéria em questão é capaz de seleccionar um modelo de teste relevante para provar tais efeitos benéficos. A actividade farmacológica de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode, por exemplo, ser demonstrada num estudo clínico ou num procedimento de teste como é descrito, no essencial, abaixo.

Os estudos clínicos adequados são, em particular, estudos ao acaso, duplamente cegos, controlados com placebo, paralelos, em pacientes com cancro, com a doença em estádios avançados. Tais estudos são, em particular, adequados para comparar os efeitos de uma monoterapia utilizando os ingredientes activos e uma terapia utilizando uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO e para provar, em particular, o sinergismo dos ingredientes activos das COMBINAÇÕES DA INVENÇÃO. A finalidade de tais estudos pode ser o efeito sobre a dor, utilização analgésica, estatuto de desempenho, quantificação da Qualidade de Vida ou tempo no progresso da doença. A avaliação dos tumores por exame por tomografia espiral assistida por computador (CT) e imageologia por ressonância magnética (MRI) a períodos de tempo regulares, i.e., todas as oito semanas, é uma aproximação adequada para determinar o efeito da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Num desenho de estudo adequado, os pacientes recebem, por exemplo, por ciclo de tratamento de quatro semanas, uma dose fixa situando-se entre 10 e 16 mg/kg/dia de estramustina, administrada em 3 ou 4 doses divididas

durante 3 dias por semana, durante 2 semanas, seguidas por duas semanas de intervalo, em adição a 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 ou 2,5 mg/m² de superfície corporal de um composto de fórmula I, e.g., epotilona B, ou um placebo correspondente, sendo o composto de fórmula I administrado como uma infusão bólus de 5 minutos, uma vez por semana, durante três semanas, seguidas por uma semana de descanso. Alternativamente, o composto de fórmula I pode ser administrado uma vez, todas as três semanas. A duração mínima de um tal estudo deve ser de cerca de 8 semanas.

É um dos objectivos desta invenção, proporcionar uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade, que é, conjuntamente, terapeuticamente eficaz contra uma doença proliferativa, compreendendo a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO. Nesta composição, os componentes (a) e (b) da combinação podem ser administrados em conjunto, um após o outro ou separadamente, numa forma de dosagem unitária ou em duas formas de dosagem unitária. As dosagens unitárias também podem ter uma combinação fixa.

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção, podem ser preparadas de forma conhecida per se, e são as adequadas para administração entérica, tal como oral ou rectal, e parenteral a mamíferos (animais de sangue quente), incluindo o homem, compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos componente farmacologicamente activo da composição, só ou em combinação com um ou mais veículos farmacêuticamente aceitáveis, especial-

mente adequados para aplicação entérica ou parentérica. Numa realização da invenção, um ou mais ingredientes activos são administrados intravenosamente.

A composição farmacêutica original contém, por exemplo, desde cerca de 10% a cerca de 100%, preferencialmente de cerca de 20% a cerca de 60% de ingredientes activos. As preparações farmacêuticas para a terapia de combinação para administração enteral ou parenteral são, por exemplo, as em forma de dosagem unitária, tais como comprimidos revestidos de açúcar, comprimidos, cápsulas ou supositórios e, adicionalmente, ampolas. Senão for indicado de outra forma, estas são preparadas de forma conhecida per se, por exemplo, por meio de processos convencionais de mistura, granulação, revestimento com açúcar, dissolução ou liofilização. Será tomado em consideração, que o teor unitário de um componente da composição contido numa dose individual de cada forma de dosagem, não necessita de constituir uma quantidade eficaz, dado que a quantidade eficaz necessária pode ser atingida por administração de uma pluralidade de unidades de dosagem.

Em particular, uma quantidade terapeuticamente eficaz de cada um dos componentes da combinação da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, pode ser administrado simultaneamente ou sequencialmente, em qualquer ordem, e os componentes podem ser administrados separadamente ou como uma combinação fixa. Por exemplo, o método para atrasar o progresso ou tratamento de uma doença proliferativa de acordo com a

invenção, pode compreender (i) a administração do primeiro componente da composição na forma livre ou de um sal farmacologicamente aceitável e (ii) a administração do segundo componente da combinação na forma livre ou de um sal farmacologicamente aceitável, simultaneamente ou sequencialmente, em qualquer ordem, em quantidades que, conjuntamente, são terapêuticamente eficazes, preferencialmente em quantidades sinergisticamente eficazes., e.g., em doses diárias correspondentes às quantidades aqui descritas. Os componentes individuais da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO podem ser administrados separadamente, em ocasiões diferentes no decurso da terapia, ou concorrentemente, em formas de combinação divididas ou únicas. Adicionalmente, o termo administração também engloba a utilização de um pró-fármaco de um componente da combinação, que seja convertido, *in vivo*, no respectivo componente da composição. A presente invenção, conseqüentemente, deve ser entendida como englobando tais regimes de tratamento simultâneo ou alternado e o termo "administração" deve ser interpretado de acordo.

A dosagem efectiva de cada um dos componentes da combinação empregues na COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode variar, dependendo do composto particular ou composição farmacêutica empregua, do modo de administração, da condição a ser tratada, da gravidade da condição a ser tratada. Assim, o regime de dosagem da COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO é seleccionado de acordo com uma variedade de factores, incluindo a via de administração e as funções renal e hepática do paciente. Um

médico, clínico ou veterinário, com conhecimentos vulgares, pode facilmente determinar e prescrever a quantidade eficaz dos ingredientes activos isolados para evitar, atrasar ou parar o progresso da condição. A precisão óptima para se conseguir a concentração dos ingredientes activos, dentro do limite de eficácia, sem toxicidade, requer um regime com base na cinética da disponibilidade do ingredientes activos para se ligarem aos alvos. Isto envolve a consideração da distribuição, equilíbrio e eliminação dos ingredientes activos.

Quando os componentes da combinação empregues na COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO são aplicados na forma comercial como fármacos isolados, a sua dosagem e modo de administração pode efectuar-se de acordo com a informação proporcionada na bula da embalagem do fármaco comercial respectivo, de modo a resultar no efeito benéfico aí descrito, se aqui não for mencionado outro modo.

Em particular, se o animal de sangue quente for um ser humano, o composto de fórmula I é, preferencialmente administrado numa infusão única de 5 a 7 minutos, mais preferencialmente de 5 minutos. A infusão pode ser administrada todas as semanas durante 6 semanas, seguidas por 3 semanas de intervalo, ou todas as semanas durante 3 semanas, seguidas por uma semana de intervalo, a uma dose de 0,3 a 2,5 mg/m². O composto de fórmula I também pode ser administrado numa infusão única todas as 3 semanas, a uma

dose de 0,3 a 6,0 mg/m². A infusão é, mais preferencialmente, um bólus.

Preferencialmente, no composto de fórmula I, A representa O. R é hidrogénio ou, preferencialmente, alquilo inferior, e.g., etilo ou, mais preferencialmente, metilo. Z é, preferencialmente, O ou uma ligação, mais preferencialmente, O.

Numa realização preferida da invenção, a imidazotetrazinona é temozolamida.

A COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode ser uma preparação combinada ou uma composição farmacêutica.

Numa realização da invenção, a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO pode ser co-administrável com um agente anti-emético. Adicionalmente, o tratamento pode incluir cirurgia, radioterapia, crioterapia e imunoterapia.

Adicionalmente, a presente invenção relaciona-se com a utilização de uma COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença proliferativa.

Adicionalmente, a presente invenção relaciona-se com a utilização de imidazotetrazinona em combinação com um derivado de epilona, de fórmula I, em cujo composto, A representa O ou NR_N, em que R_N é hidrogénio ou alquilo

inferior, R é hidrogénio ou alquilo inferior e Z é O ou uma ligação, para a preparação de um medicamento para tratamento de uma doença proliferativa.

Adicionalmente, a presente invenção proporciona uma embalagem comercial compreendendo como ingredientes activos, a COMBINAÇÃO DA INVENÇÃO, conjuntamente com instruções para a sua utilização simultânea, separada ou sequencial, no tratamento de uma doença proliferativa.

Exemplo 1: (Não faz parte da invenção)

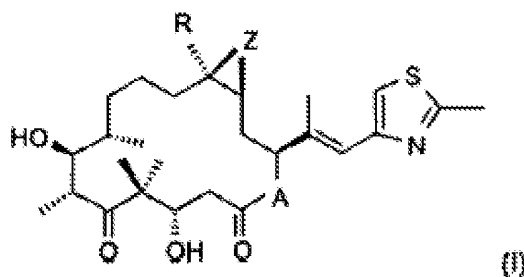
Incorporaram-se no estudo, durante pelo menos 9 meses, pacientes com confirmação histológica ou citológica de cancro avançado (estádios III ou IV), *i.e.*, lesão mensurável com, pelo menos, 2 cm. Em cada ciclo de 4 semanas, administrou-se oralmente estramustina durante 3 dias seguidos por semana, durante 2 semanas, seguidas por duas semanas de intervalo, a uma dose fixa de 420 mg, 3 vezes por dia no Dia 1, sendo a dose matinal no Dia 2 de 420 mg seguida por doses, à tarde e á noite de 280 mg, tendo os pacientes recebido no Dia 3, três doses de 280 mg. A dose pode ser reduzida em 30%, se ocorrer toxicidade. A estramustina é tomada com água, 1 hora antes ou duas horas depois das refeições, tendo de evitar-se produtos ricos em cálcio. Em cada ciclo de 4 semanas, o composto de fórmula I é administrado como uma infusão de bólus ao longo de 5 minutos, todas as semanas, durante 3 semanas, seguidas por uma semana de intervalo. Testaram-se cinco níveis de

dosagem de composto de fórmula I: 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 ou 2,5 mg/m², correspondendo a cinco grupos de pacientes. Efectuaram-se ao longo do estudo, ajustes da dose de composto de fórmula I, em qualquer alteração de peso corporal superior a 10% do peso inicial. Nas semanas com administração de estramustina, o composto de fórmula I foi administrado como descrito, imediatamente após a dose oral matinal de estramustina.

Lisboa, 2 de Janeiro de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Combinação que compreende (a) uma imidazotetrazinona e (b) um derivado de epotilona de fórmula I



em que A representa O ou NR_N, em que R_N é hidrogénio ou alquilo inferior, R é hidrogénio ou alquilo inferior e Z é O ou uma ligação, em que os ingredientes activos (a) e (b) estão presentes, em cada caso, como forma livre ou sob a forma de uma sal farmacêuticamente aceitável, e, opcionalmente, pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável, para utilização simultânea, separada ou sequencial.

2. Combinação de acordo com a reivindicação 1, em que a imidazotetrazinona é seleccionada de temozolomida e mitozolomida.

3. Combinação de acordo com a reivindicação 1 ou 2, compreendendo (b) um derivado de epotilona de fórmula I, em que A representa O, R é alquilo inferior ou hidrogénio e Z é O ou uma ligação.

4. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que (a) é temozolomida.

5. Combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o composto (b) é um derivado de epotilona de fórmula I, em que A representa O, R é metilo e Z é O.

6. Utilização de uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 para a preparação de um medicamento para tratamento de uma doença tumoral.

7. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade que seja conjuntamente terapêuticamente eficaz contra uma doença tumoral ou uma combinação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5 e pelo menos um veículo farmacêuticamente aceitável.

8. Embalagem comercial compreendendo uma combinação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, conjuntamente com instruções para a sua utilização simultânea, separada ou sequencial, no tratamento de uma doença tumoral.

Lisboa, 2 de Janeiro de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- WO 9943320 A
- US 6262094 B
- WO 9310121 A
- US 6194181 B
- WO 9825829 A
- WO 9806849 A
- WO 9943653 A
- WO 9822461 A
- WO 0031247 A
- WO 9939694 A
- WO 9902514 A
- US 5260291 A
- US 5842247 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- BOLLAG et al. *Cancer Research*, 1995, vol. 55, 2325-33
- SCHOLZ et al. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 1998, vol. 17, 342a
- WANG et al. *J. Org. Chem.*, 1997, vol. 62, 7268-7294